Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. W. Heubner.

Über den Einfluß des konstriktorischen Gefäßtonus auf die Entstehung des Umkehrphänomens

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der medizinischen Fakultät an der
Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Walter Fredrich
Zahnarzt
aus Lammersdorf bei Aachen

Tag der Promotion: 31. August 1935.

Buchdruckerei Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21

290

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berl

---

Dekan: Prof. Dr. Magnus

Referent: Prof. Dr. B. Behrens

Korreferent: Prof. Dr. W. Heubner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seit Dale[1] die bemerkenswerte Tatsache beschrieben hat, daß die Alkaloide des Mutterkorns imstande sind, die Wirkung einer folgenden Adrenalininjektion im Typus umzukehren, ist viel über den rätselhaften Mechanismus gearbeitet worden. Die Deutung, die der Entdecker dem Phänomen gab, besagte, daß der Sympathikus Fasern verschiedener Sorte führt, solche, die die peripheren Gefäße verengern, und andere, die sie erweitern. Die Alkaloide des Mutterkorns sollen nun ausschließlich an den konstriktorischen Fasern angreifen und diese lähmen. Wenn in einem solchen Zustande dem Versuchstier, z. B. einer Katze Adrenalin einverleibt wird, dann trifft dieser Stoff nur noch die vasodilatatorischen Fasern, die allein erregt werden und eine Blutdrucksenkung bewirken. Burn[2] gab der geschilderten Auffassung durch den Nachweis eine weitere Stütze, daß die Höhe des Blutdruckes eine Vorbedingung für die erweiternde oder verengernde Reaktion auf Sympathikusreizung darstellt. Er Er schloß daraus, daß der Sympathikus zweierlei Fasersorten führen muß: gefäßverengernde und gefäßerweiternde. Alle späteren Untersucher, die mit mehr minder grundlegenden Abänderungen der Fragestellung oder der Technik in der Zwischenzeit an der weiteren Klärung dieses anziehenden Problems gearbeitet haben, hier im einzelnen heranzuziehen, würde den Rahmen dieser experimentellen Studie, die ja auch nur einen Ausschnitt aus der ganzen Fragestellung herausgreift, überschreiten. Schon allein die Tatsache, daß sich eine ansehnliche Literatur über diese Frage entwickelt hat, ist von Interesse, geht doch daraus hervor, daß sie noch nicht allen geklärt erscheint, daß sie aber andererseits ein reizvolles Gebiet für die Aufklärung komplizierterer physiologischer Verhältnisse darstellt.

---

1. Journ. of Physiol. 32, 58 (1905); 34, 163 (1906); 46, 291 (1913). — G. Barger u. H. H. Dale, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 61, 113 (1909). — H. H. Dale u. A. N. Richards, Journ. of Physiol. 52, 110 (1918). — H. H. Dale u. K. Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 95, 337 (1922).

2. Journ. of Physiol. 75, 144 u. 160 (1932).

Die Akzeptierung des Erklärungsvorschlages der Entdecker des Phänomens würde dazu führen, einen Grad der Spezifität stofflicher Wirkung anzunehmen, die über das landläufig Gültige hinausgeht. Dale selbst hat die Eigenartigkeit seiner Hypothese dadurch anerkannt, daß er als einzige sichergestellte Fälle im Rahmen seiner Annahme die Coronargefäße und die Gefäße der Mucosa der Mundschleimhaut des Hundes (Dastre und Morat[3]) aufführt. Dabei darf die Sonderstellung der Coronargefäße als Vasa vasorum nicht übersehen werden. Ferner ist bekannt, daß die Coronargefäße bei verschiedenen Tierarten nicht immer gleichförmig reagieren. Dale hat seine Hypothese durch Versuche mit Splanchnicusreizung nach ein- und doppelseitiger Exstirpation der Nebennieren an Katzen gestützt. Seit den Untersuchungen der Loewischen Schule hat dieser Versuch nach unserer Meinung an Beweiskraft eingebüßt. Seit wir wissen, daß bei Accelerans-Reizung am Esculenten- oder Krötenherzen ein Stoff entsteht, dessen Bildung durch Ergotamin nicht verhindert werden kann (Navratil[4]), ist der Schluß naheliegend, daß ähnliches auch für den N. splanchnicus gelten dürfte. Dafür spricht einmal, daß das Ergotamin offenbar immer an dem myo-neuralen Zwischenstück angreift, andererseits auch das Kurvenmaterial von Dale selbst aus dem ersichtlich wird, daß bei exstirpierter Nebenniere der Splanchnicusreiz einen geringeren Effekt auslöst als bei normalen Tieren. Die sympathische Versorgung der einzelnen Organe verschiedener Tiere ist von Dale im Hinblick auf die Aufspaltung in fördernde und hemmende Fasern tabellarisch zusammengestellt worden. Dabei zeigte sich zunächst, daß das Kaninchen für seine Gefäße vom Sympathikus nur Konstriktoren erhält. Dagegen muß angenommen werden, daß im Uterus dieses Tieres beide Fasersorten vertreten sind. Bei der Katze soll es nun so sein, daß im schwangeren Uterus die fördernden Fasern überwiegen, während für das virginelle Tier die Hauptwirkung des Sympathikus am Uterus eine hemmende ist. Derartige Vorstellungen sind uns zwar bei den Hormonen nichts ungewöhnliches.

---

3. C. R. Acad. des Scienc. XCI, 393 (1880).
4. Pflüg. Arch. 217, 610 (1927).

Wir wissen, daß gewisse Hormone zur Entfaltung ihrer Wirkung die vorherige Beeinflussung eines Organes durch ein anderes brauchen (Luteosterol). Dabei handelt es sich in der Tat um außerordentlich spezifische Vorgänge, wie sie nur von einem Hormon erwartet werden können. Die gleiche Vorstellung für einen körperfremden Stoff, wie es doch die Mutterkornalkaloide sind, ohne weiteres zu verwenden, bereitet mir Denkschwierigkeiten. Gewiß sind uns Vorgänge in der Natur bekannt, die nur dann verständlich werden, wenn man an die Möglichkeit einer Art von „Betrug" denkt. So benimmt sich die Schilddrüse nach Jodidzufuhr genau so, als hätte sie die Anwesenheit von Schilddrüsenwirkstoff im kreisenden Blute „bemerkt".

Wir haben nun zunächst versucht, einer Klärung der Frage im Tierexperiment näher zu kommen, ob die Deutung der fehlenden Umkehrwirkung der Mutterkornalkaloide beim Kaninchen (als dem üblichen Vertreter der Pflanzenfresser) allein durch die Annahme möglich ist, daß hier dem Sympathicus hemmende (dilatatorisch wirkende) Fasern völlig fehlen. Wir haben bereits oben besprochen, daß hemmende Sympathicusfasern beim Kaninchen für die autonome Versorgung des Uterus anzunehmen sind. Es würde demnach auf die zugespitzte Forderung hinauslaufen, daß dem Kreislaufapparat des Kaninchens hemmende (dilatatorische) Sympathikusfasern fehlen.

Zu den im folgenden beschriebenen Versuchen wurden hasenfarbene Kaninchen von einem durchschnittlichen Gewicht von über 2 kg verwendet. Die Katzen waren den örtlichen Verhältnissen entsprechend meist frisch gefangene Tiere. Daraus erklärt sich auch, daß die mittleren Ausschläge, die uns unsere Versuche brachten, bei den Kaninchen im allgemeinen konstanter waren als bei der Katze.

Die Tiere wurden mit Urethan (1 g/kg subkutan) narkotisiert, mit der Hürthleschen Methodik an ihnen blutig der arterielle Druck in einer Carotis oder einer Arteria femoralis gemessen. Die Injektionen während der Versuche erfolgten stets intravenös durch eine in die Jugularvene eingebundene Metallkanüle.

Bei unseren vergleichenden Versuchen fiel zunächst auf, daß das zur Zeit der Versuche zur Verfügung stehende Tier-

material auf die vorgenommenen Eingriffe verschieden reagierte. Die Blutdruckwerte der urethanisierten Katzen bewegten sich dauernd in einer Höhe von über 150 mm Hg, während die der urethanisierten Kaninchen so gut wie immer unter 100 mm Hg lagen. Dementsprechend war auch die Reaktion der Tiere auf das Adrenalin, das Dosen-Wirkungsverhältnis gemessen an der Steigerung des Blutdruckes über den Anfangswert bei den beiden Tierarten sehr verschieden. Beim Kaninchen erfolgten auf kleine Adrenalingaben steile Blutdruckanstiege mit sehr raschem Abfall zur Norm. Im Anschluß an diese steilen Blutdrucksteigegen fiel der Blutdruck häufig unter die Norm ab (Abb. 1). Daraus müssen wir schließen, daß die prinzipielle Möglichkeit zu einem dilatatorischen Effekt beim Kaninchen besteht. Bei den Katzen ereignete sich trotz des hohen Blutdruckes nichts entsprechendes. Die negativen Phasen der Adrenalinwirkung erreichten bei den Kaninchen Grade, wie sie vergleichbar bei den Katzen nicht einfach von der erheblich stärker gespannten Membran des verwendeten Hürthle'schen Manometers verschluckt sein können. Dabei aber sollte man nach den landläufigen Anschauungen über den Einfluß der jeweiligen Tonuslage auf das Ausmaß von Blutdruckbewegungen erwarten, daß bei einem hohen konstriktorischen Tonus schon kleinere dilatierende Effekte wirksam und sichtbar werden könnten als bei von vornherein dilatierten Gefäße. Trotzdem erreichten wir beim Kaninchen wie die Mehrzahl der anderen Untersucher auf große Ergotamindosen nur eine Abschwächung des nachfolgenden Adrenalineffektes. Dabei aber zeigte sich schon hier, daß der Abschwächungseffekt von der Höhe des Blutdruckes abhängig war. So zeigt die Abb. 2 bei einem Kaninchen, dessen Blutdruck unter der Ergotamineinwirkung noch über dem Ausgangsniveau lag, eine vergleichsweise sehr starke Abschwächung der blutdrucksteigernden Wirkung einer Adrenalininjektion.

Bei früheren Versuchen, die bei anedrer Gelegenheit angestellt worden waren, hatte sich gezeigt, daß dekapitierte Katzen einen sehr niedrigen arteriellen Blutdruck haben. Die Katzen waren in Aethernarkose dekapitiert worden. Dabei war es ganz gleichgültig, ob die Dekapitation selbst durch operatives Vorgehen mit Unterbindung der Aa. vertebrales und scharfer

Durchtrennung des Rückenmarkes vorgenommen worden war, oder ob nach einem Vorschlag von Behrens die Blutstillung durch intensive Kompression des Halses nach Durchtrennung der Haut mit dem Ecraiseur de Chassaignac in vereinfachter Weise erreicht wurde. Der mittlere arterielle Blutdruck des Präparates bewegte sich immer zwischen 50 und 60 mm Hg. Dieses Präparat zeigt nun Reaktionen auf kleine Dosen von Adrenalin Wirkungstypen, wie sie uns von Kurven her bekannt sind, die an urethanisierten Kaninchen gewonnen worden waren. Dabei soll gleich darauf hingewiesen werden, daß diese kleinen Dosen von Adrenalin in der Größenordnung liegen, die bei urethanisierten Katzen ohne vorherige Behandlung mit Ergotamin einen dilatatorischen Effekt haben. Auf Abb. 3 sieht man die Aehnlichkeit der Blutdruckreaktion mit der des Kaninchens sehr deutlich. Dagegen haben wir im Verlauf der Untersuchungen, die die Grundlage dieser Ausführungen bilden, zum Unterschiede vom Kaninchen bei dekapitierten Katzen niemals eine negative Phase des Blutdruckes als Nachschwankung nach einer Adrenalin-Drucksteigerung gesehen. Uebereinstimmend mit den Befunden den an urethanisierten Kaninchen zeigte sich immer ein relativ ausgesprochener und starker Blutdruckanstieg nach mittleren Dosen von Ergotamin. Wie aus Abb. 3 ferner hervorgeht, sieht man an der dekapitierten Katze nach Ergotaminzufuhr auch nur eine Abschwächung der Wirkung einer nachfolgenden Adrenalininjektion. Mit steigender Ergotamindosis wurden die Ausschläge auf Adrenalin immer geringer. Eine Umkehr aber haben wir durch Dosen, die bei der urethanisierten Katze über lange Zeit hin immer wieder zur Adrenalinumkehr führten, niemals gesehen.

Wenn man dagegen eine Katze urethanisiert und eine Dosis von 1 mg Ergotaminsalz pro kg Körpergewicht injiziert, dann erzeugt die nächste Injektion von Adrenalin eine typische Blutdruckumkehrung. Dekapitierten wir nun unter Zuhilfenahme des vereinfachten Verfahrens mit dem Ecraiseur de Chassaignac das Tier möglichst schnell, wobei aber der Kopf stets völlig vom Rumpfe abgetrennt wurde, dann sank der mittlere arterielle Druck nicht auf die niedrigen Werte ab, die man bei dem nach der gewöhnlichen Weise dekapitierten Tier zu erwarten hat.

Wird nunmehr ohne weitere Veränderung der Versuchsbedingungen erneut Adrenalin injiziert, dann bekommt man wieder eine typische Umkehr. Die Abb. 4 zeigt ein Beispiel für die hier beschriebenen Verhältnisse.

Die Annahme liegt also nahe, daß es bei der Entstehung des Umkehrphänomens auf den — aus der Höhe des Blutdruckes erschlossenen — konstriktorisschen Tonus des Gefäßsystemes ankommt. Dafür spricht auch, daß sich in dem vorliegenden Versuchsmaterial alle denkbare Zwischenzustände auffinden lassen. So zeigt Abb. 5 einen Versuch, bei dem die nach Feststellung der typischen Umkehr vorgenommene Dekapitation durch einen technischen Fehler zu einem großen Blutverlust geführt hatte. Infolgedessen war der Blutdruck stark abgesunken. Die Adrenalininjektion, die in diesem Zustand vorgenommen wurde, führte nicht zur typischen Umkehr, sondern nur zu einer starken Abschwächung der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins. Die Abb. 6 zeigt den komplementären Fall. Bei einer urethanisierten Katze war es ohne Dekapitation aus Gründen, die nicht genau festzustellen waren, zu einer starken Blutdrucksenkung gekommen. Ergotamin erzeugte in der üblichen Dosierung zwar selbst noch eine Blutdrucksteigerung, die nachfolgende Adrenalininjektion aber wurde nicht wie gewöhnlich umgekehrt, sondern war von einem Blutdruckanstieg gefolgt.

Wir haben nun versucht, durch Aenderung der Versuchsanordnung auch beim narkotisierten Kaninchen eine Erhebung des mittleren arteriellen Druckes über das gewohnte Maß hinaus zu erreichen. Aber weder die Anwendung von Morphin oder Chloralose als Betäubungsmittel, noch das von Dale bei der Analyse der Histaminwirkung erprobte Strychnin haben uns Verhältnisse geschaffen, die eine Ergotaminumkehr hätten erwarten lassen. Aus äußeren Gründen ist diese Versuchsreihe noch nicht abgeschlossen worden.

Die bisher beschriebenen Versuchsergebnisse scheinen im Widerspruch mit den von Barger und Dale[5] gewonnenen zu stehen. Auch diese Autoren haben an Katzen gearbeitet, die decerebriert waren und deren Halsmark zerstört wurde. Wenn man sich aber die abgebildeten Kurvenbeispiele auf die hier

5. l. c.

interessierenden Daten hin ansieht, dann kann man feststellen, daß der Blutdruck in den Beispielen der genannten Arbeit sich in einer Höhenlage bewegt, die nach den in der vorliegenden Studie mitgeteilten Befunden eine Umkehr erwarten lassen. Auch die Auswertungsmethode von Burn,[6] die in einer Mitteilung von Kreitmair[7] über das Ergoclavin beschrieben ist, die uns im Original nicht zugänglich war, bedient sich dekapitierter Katzen. Nach den Angaben Kreitmairs wird diese Methode so gehandhabt, daß nach intravenöser Zufuhr des zu untersuchenden Mutterkornalkaloids mehrere Injektionen von Adrenalin kurz nach einander gemacht werden. „Dies geschieht deshalb, weil die erste, manchmal auch die zweite Adrenalininjektion noch nicht umkehrt, während die dritte es tut. Durch Injektion steigernder Dosen des Mutterkornalkaloids und den jedesmaligen dreifachen Adrenalinstoß sucht man die Alkaloidmenge aufzufinden, die mindestens nach der letzten Adrenalinjektion eine Blutdrucksenkung hervorruft." Diese Methode enthält demnach einen Hinweis auf den von uns herausgearbeiteten Einfluß der Tonuslage auf den Entstehungsmechanismus der Adrenalinumkehr.

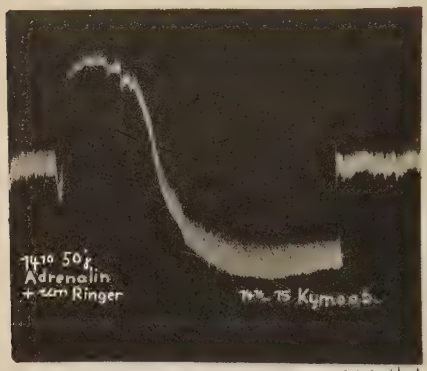
Die Literatur enthält eine Reihe von Angaben, die im Zusammenhang mit dem hier Erörterten eine einfache Erklärung finden. Die Befunde von Susanna,[8] der an der urethanisierten Katze nach intravenösen Injektionen von 0,2—0,4 mg Ergotaminsalz pro kg Körpergewicht eine Blutdruckerhöhung auf nachfolgende Adrenalininjektion findet, erklären sich möglicherweise aus der zu geringen Dosis. Wenn man auch gewöhnlich von einer Lähmung des Sympathikus durch die wirksamen Mutterkornalkaloide spricht, so läßt sich die von ihnen erzeugte Veränderung doch in keiner Weise mit der Wirkung des Atropins am parasympathischen System vergleichen. Die Wirkung des Ergotamins ist einmal viel schwächer, aber auch komplexer, wie aus späteren Veröffentlichungen aus dem Institut hervorgehen wird.

---

6. Quart. J. Pharmacy 1929, zit. n. Kreitmair.
7. Arch. exp. Path. u. Pharm. 176, 179, (1934).
8. Rass. Ter. Pat. clin. 5, 1 (1933), Ronas Ber. 73, 374.

Die Mitteilung von Rosenblueth und Cannon,[9] daß nach Ergotoxinvorbehandlung mit Dosen, nach denen eine folgende Adrenalingabe eben noch Blutdrucksteigerung hervorruft, nach Abklemmung der Aorta am Zwerchfell die gleiche Adrenalingabe den Blutdruck nunmehr senkt, läßt sich in den Rahmen unserer Befunde einfügen. Durch die Kompression der Bauchaorta war es zu einem Anstieg des Aortendruckes gekommen, so daß nach den beiden abgebildeten Kurven ein Blutdruck von etwa 170 mm Hg erreicht war. In einem anderen Teil der Versuche fanden die Autoren auch noch kleine Blutdruckabfälle nach Adrenalin, wenn der Blutdruck wieder abgesunken war. Diese aber sind dem Grad nach wesentlich geringer. Sie werden von den Autoren mit der Ausschaltung des Splanchnicusgebietes erklärt, wo der Sympathikus auch nach Ergotaminisierung vasokonstriktorisch wirken soll.

9. Amer. J. Physiol. 105, 373 (1933).



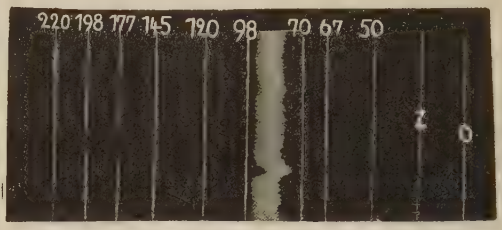
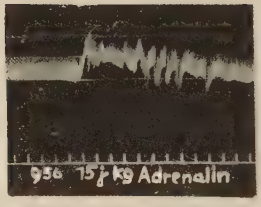


Abbildung I



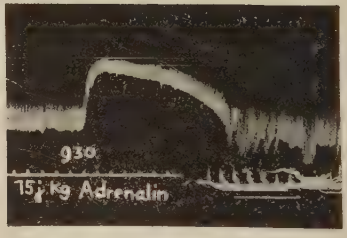
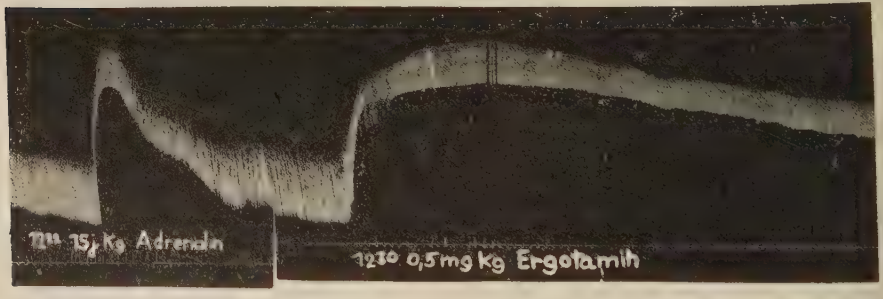
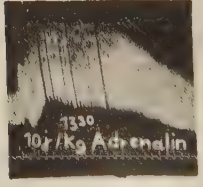


Abbildung II





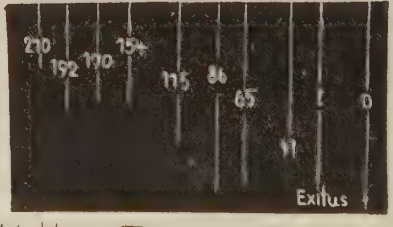


Abbildung III

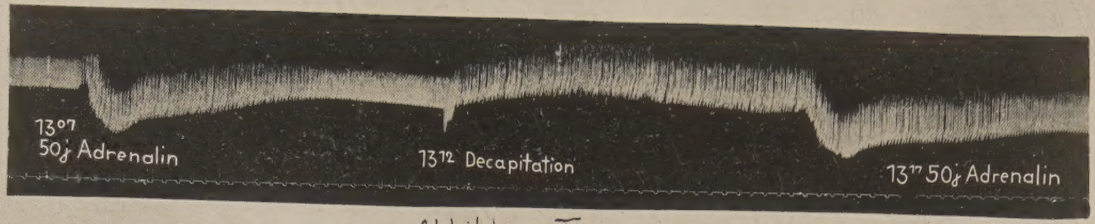
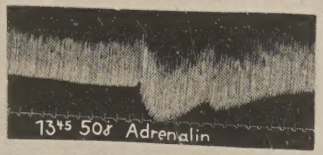


Abbildung IV



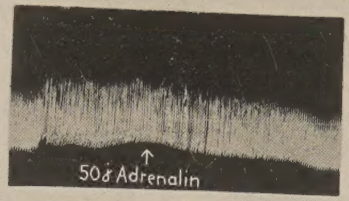
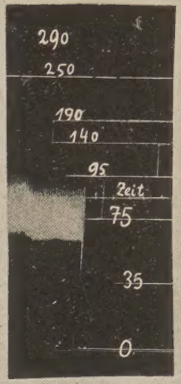


Abbildung V



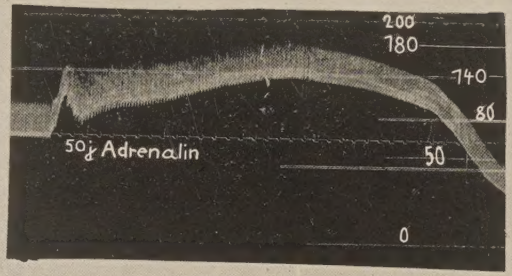


Abbildung VI

Zusammenfassung.

In Versuchen an urethanisierten Katzen, dekapitierten Katzen, dekapitierten vorher urethanisierten Katzen und urethanisierten Kaninchen wurde eine Abhängigkeit des Adrenalin-Umkehr-Phänomens nach Ergotamin vom konstriktorischen Tonus des Gefäßsystems beobachtet.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich den Herren Prof Dr. B. Behrens und Priv.-Doz. Dr. Orzechowski für die Ueberlassung der Arbeit und die mir gewährten Unterstützungen meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 27. Februar 1909 bin ich, Walter Fredrich, als Sohn des Reichsbahnvorstehers Theodor Fredrich und seiner Ehefrau Anna geb. Reich, in Lammersdorf bei Aachen, geboren. 1930 legte ich in Berlin das Abiturientenexamen ab, bestand 1931 das Vorexamen in Berlin und erwarb ebendort 1934 die zahlärztliche Approbation.